



TITLE:

前立腺癌に対する酢酸クロルマジノンの効果について

AUTHOR(S):

福岡, 洋; 五島, 明彦; 村井, 哲夫; 里見, 佳昭; 森山, 正敏; 仙賀, 裕; 白井, 千博; 中尾, 日出男

CITATION:

福岡, 洋 ...[et al]. 前立腺癌に対する酢酸クロルマジノンの効果について . 泌尿器科紀要 1986, 32(12): 1821-1830

ISSUE DATE:

1986-12

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/118993>

RIGHT:

前立腺癌に対する酢酸クロルマジノンの効果について

横浜南共済病院泌尿器科（部長：福岡 洋）

福岡 洋・五島 明彦・村井 哲夫

横須賀共済病院泌尿器科（部長：里見佳昭）

里見 佳昭・森山 正敏・仙賀 裕

横浜栄共済病院泌尿器科（部長：白井千博）

白井 千博

田浦共済病院泌尿器科（部長：中尾日出男）

中尾 日出男*

CLINICAL EVALUATION OF CMA IN THE
TREATMENT OF PROSTATIC CANCER

Hiroshi FUKUOKA, Akihiko GOTO and Tetsuo MURAI

*From the Department of Urology, Yokohama Minami Kyosai Hospital**(Chief: Dr. H. Fukuoka)*

Yoshiaki SATOMI, Masatoshi MORIYAMA and Yutaka SENG

*From the Department of Urology, Yokosuka Kyosai Hospital**(Chief: Dr. Y. Satomi)*

Kazuhiro SHIRAI

*From the Department of Urology, Yokohama Sakae Kyosai Hospital**(Chief: Dr. K. Shirai)*

Hideo NAKAO

*From the Department of Urology, Taura Kyosai Hospital**(Chief: Dr. H. Nakao)*

Forty five patients with previously untreated prostatic cancer were given chlormadinone acetate (CMA) at a dose of 100 mg/day (mean 12.6 months), and 42 of them were evaluated for effectiveness.

Overall response evaluation revealed 19 complete responses (45.2%), 14 partial responses (33.3%), 4 minor responses (9.5%), and 5 were unresponsive (11.9%). Consequently CMA was judged to be effective in 33 patients (78.6%, complete and partial responses). Response rate was 100.0% for stage A, 88.9% for stage B, 77.8% for stage C, and 57.1% for stage D. The response rate for stage D was relatively high, possibly because the time of judgement of effectiveness was a little too early. As side effects, elevated triglyceride level, impaired liver function and impotence were noted in one patient each. All of them were slight. The testosterone level in both castrated and non-castrated patients were not higher than that in women, and no significant difference in the level was noted between the groups. Nevertheless, the clinical usefulness of castration is not denied.

CMA is considered useful as an endocrine therapeutic drug, though its effect on the disease at

* 現：中尾泌尿器科医院院長

stage D was insufficient. The administration method, such as sequential treatment and combination treatment of CMA and estrogen preparations, is a future subject.

Key words: Prostatic cancer, Chlormadinone acetate (CMA)

緒 言

前立腺癌に対する根治的手術療法, 化学療法の進展, 普及は急務であるが, 依然として内分泌療法の重要性も変わらないものである。

内分泌療法におけるエストロゲン剤の効果には一定の評価が得られているが, エストロゲン剤投与時には, 頻度人種差があるものの心血管系の副作用の発現が認められる。一方, 比較的最近開発され, 実地臨床に導入されたアンチアンドロゲン剤には十分な有効性が認められており, また, エストロゲン剤に比し, 副作用が少ないという利点が知られている。しかし, アンチアンドロゲン剤の特徴を生かす投与方法やその臨床効果に対する検討はまだ不十分であり, 今後さらには検討が必要であると思われる。またそうした中で新しい薬剤の開発も試みられている。

われわれは, 今回, 経口アンチアンドロゲン剤の一つである酢酸クロルマジノン (Prostal®, 以下 CMA と略す) を前立腺癌症例に使用し, 良好な成績が得られたので若干の考察を加えて報告する。

対 象

1984年1月から1985年12月までの2年間に横浜南共済病院, 横須賀共済病院, 横浜栄共済病院, 田浦共済病院の4施設で CMA 投与を行なった前立腺癌45例を対象とした。1例を除き全て未治療例であった。

対象症例の年齢は52歳から92歳に分布し, 平均75.1歳であり, 全例病理組織学的に前立腺癌が確認されている。その中には, 恥骨後式前立腺摘除術後に診断が下されたものが6例 (13.3%), 膀胱全摘除術後が1例 (2.2%), 前立腺肥大症の診断で TUR-P を実施して潜在癌 (A₁, A₂) が発見されたものが8例 (17.8%) 含まれている。また尿閉解除や生検のため投与前に TUR-P を行なったものが7例 (15.6%) あった。CMA 投与時の病理組織学的診断では高分化型腺癌17例 (37.8%), 中分化腺癌16例 (35.6%), 低分化腺癌7例 (15.6%), 未分化癌3例 (6.7%), 不明2例 (4.4%) であった。臨床病期分類および TNM 治療前臨床分類は前立腺癌取扱い規約¹⁾ によった。臨床病期分類では A 11例 (A₁ 3例, A₂ 8例, 合わせて24.4%), B 10例 (B₁ 6例, B₂ 4例, 合わせ

て22.2%), C 10例 (全例 C₁, 22.2%), D 14例 (全例 D₂, 31.1%) であった。また, 除率術を行なったものは27例 (60.0%) であり, 大部分は診断確定後1カ月以内に除率術を行なった。除率術を行っていないものは18例 (40.0%) であり, これら対象症例の要約は Table 1 に示した。

方 法

病理組織診断確定後 CMA の投与を開始した。CMA の投与量は全例 100 mg/日とした。臨床症状, 検査所見の改善がみられなかったり悪化した4例にはそれぞれプロセキソール, ホンパン, CAP 療法, 放射線照射を CMA 投与に追加した。また SSM 注, OK432注がそれぞれ1例に併用されている。

効果判定は, 投与開始後6カ月の時点で行なった。判定は志田ら²⁾ の『前立腺癌における抗癌剤の臨床効果判定基準』によった。また一部症例においては投与開始前, 投与1カ月, 3カ月, 6カ月, 9カ月, 12カ月に測定した LH, FSH, コーチゾル, 血中テストステロン, PAP の変動を検討するとともに血液・生化学検査, ECG 上の副作用出現の有無も検討した。

結 果

CMA 投与期間は最長29カ月にわたり, 平均投与期間は12.6カ月であった。投与開始後6カ月以内に死亡した3例のうち症例 No. 14, 23の2例は前立腺癌死であるため無効と判定し, 症例 No. 35は肺炎で死亡したため評価不能とした。その他評価判定に必要な検査項目が欠如した症例 No. 7, 17も評価不能とした。このため, 転移なしの群では28例, 転移ありの群では14例の合計42例について総合効果判定を行なった。

転移なしの群の詳細については Table 2 に示した。原発巣の大きさでは著効19例 (67.9%), 有効8例 (28.6%), やや有効1例 (3.6%) であり, 硬さでは著効18例 (64.3%), 有効8例 (28.6%), やや有効2例 (7.1%) であった。ただし, stage A₁, A₂ の場合経過後も stage の進行のみられない場合は著効とし, これ以外の項目でも投与前正常のものが投与後も正常のまま推移している時は著効と判定した。尿道造影は著効15例 (60.0%), 有効6例 (24.0%), やや有効4

Table 1. 対 象 症 例

No.	氏名	年齢	前 治 療	組織像	病期	T N M分類	投与期間	除 害 術	併用療法	予後
1	渡○武○	76	恥骨後式前立腺摘除術	中, 浸	C ₁	T ₄ N _x M ₀	29月	(+)	(-)	生
2	山○宗○	78	(-)	高, 浸	D ₂	T ₄ N _x M ₁	25	(+)	(-)	生
3	鈴○力○	77	(-)	低, 浸	B ₁	T ₂ N _x M ₀	24	(+)	(-)	生
4	猪○猪○	92	(-)	高, 浸	C ₁	T ₃ N _x M ₀	23	(-)	(-)	生
5	野○力○	76	(-)	中, 浸	D ₂	T ₄ N _x M ₁	13	(+)	(-)	死
6	市○資○	76	恥骨後式前立腺摘除術	未, 浸	C ₁	T ₃ N _x M ₀	23	(+)	(-)	生
7	吉○由○	81	(-)	中, 浸	A ₂	T ₀ N _x M ₀	24	(-)	(-)	死
8	神○恒○	72	(-)	低, 浸	C ₁	T ₃ N _x M ₀	23	(+)	(-)	生
9	吉○金○	78	(-)	低, 浸	B ₂	T ₂ N _x M ₀	23	(+)	(-)	生
10	蒲○鷹○	79	(-)	高, 浸	A ₁	T ₀ N _x M ₀	25	(-)	(-)	生
11	沼○竹○	78	(-)	低, 浸	D ₂	T ₄ N _x M ₁	14	(+)	プロセキソール C A P	死
12	八○七○	84	(-)	不明	D ₂	T ₃ N _x M ₁	15	(+)	(-)	死
13	香○茂○	78	恥骨後式前立腺摘除術	高, 浸	C ₁	T ₄ N _x M ₀	19	(-)	(-)	生
14	吉○此○	82	ホンバン	中, 浸	D ₂	T ₃ N ₃ M ₁	1	(+)	(-)	死
15	佐○芳○	80	恥骨後式前立腺摘除術	中, 浸	C ₁	T ₄ N _x M ₀	12	(-)	(-)	生
16	太○平○	71	恥骨後式前立腺摘除術	中, 浸	D ₂	T ₃ N ₀ M ₁	18	(-)	S S M注	生
17	大○晃○	78	膀胱全摘除術	高, 浸	C ₁	T ₄ N _x M ₀	17	(-)	(-)	生
18	高○藤○	75	(-)	高, 浸	C ₁	T ₄ N _x M ₀	16	(+)	(-)	生
19	岡○正○	75	恥骨後式前立腺摘除術	高, 非浸	B ₁	T ₁ N _x M ₀	15	(-)	(-)	生
20	嶋○吟○	79	(-)	高, 浸	D ₂	T ₄ N _x M ₁	14	(+)	OK432注	生
21	山○春○	72	T U R ・ P	中, 非浸	C ₁	T ₃ N ₀ M ₀	13	(+)	(-)	生
22	関 佐○	69	T U R ・ P	高, 非浸	B ₁	T ₂ N _x M ₀	13	(+)	(-)	生
23	大○ 清	87	(-)	未, 浸	D ₂	T ₂ N _x M ₁	1	(+)	(-)	死
24	兼○芳○	65	T U R ・ P	高, 非浸	A ₂	T ₀ N ₀ M ₀	13	(+)	(-)	生
25	岸 権○	80	(-)	中, 浸	B ₂	T ₂ N _x M ₀	13	(+)	(-)	生
26	竹○忠○	67	(-)	低, 浸	D ₂	T ₂ N _x M ₁	7	(+)	ホンバン	生
27	工○一○	61	T U R ・ P *	低, 浸	A ₂	T ₀ N ₀ M ₀	12	(-)	(-)	生
28	菊○光○	66	(-)	高, 浸	D ₂	T ₃ N _x M ₁	12	(-)	(-)	生
29	市○ 武	52	(-)	中, 浸	D ₂	T ₂ N ₀ M ₁	9	(+)	プロセキソール	生
30	又○美○	68	T U R P *	高, 非浸	A ₁	T ₀ N ₀ M ₀	9	(+)	(-)	生
31	落○ 茂	86	(-)	不明	D ₂	T ₂ N _x M ₁	9	(-)	(-)	生
32	中○新○	78	(-)	高, 浸	B ₂	T ₂ N ₀ M ₀	6	(+)	(-)	生
33	鈴○重○	77	T U R P *	中, 浸	A ₂	T ₀ N ₀ M ₀	7	(-)	(-)	生
34	小○七○	70	T U R P *	中, 非浸	A ₂	T ₀ N ₀ M ₀	7	(-)	(-)	生
35	今○利○	79	(-)	高, 非浸	B ₂	T ₂ N _x M ₀	2	(+)	(-)	死
36	石○詳○	79	(-)	未, 浸	C ₁	T ₄ N _x M ₀	6	(-)	(-)	生
37	渡○栄○	67	T U R ・ P	高, 非浸	B ₁	T ₂ N ₀ M ₀	6	(+)	(-)	生
38	星○宏○	71	T U R ・ P	中, 浸	B ₁	T ₁ N ₀ M ₀	6	(+)	(-)	生
39	関○与○	83	T U R ・ P *	高, 非浸	A ₁	T ₀ N ₀ M ₀	6	(-)	(-)	生
40	五○一○	63	T U R ・ P *	低, 浸	A ₂	T ₀ N ₀ M ₀	6	(-)	(-)	生
41	尾○ 直	83	T U R ・ P *	中, 非浸	A ₂	T ₀ N _x M ₀	6	(-)	(-)	生
42	松○松○	78	T U R ・ P	中, 浸	D ₂	T ₄ N ₀ M ₁	6	(+)	(-)	生
43	三○幸○	75	T U R ・ P *	中, 浸	A ₂	T ₀ N ₀ M ₀	6	(+)	(-)	生
44	佐○龜○	82	T U R ・ P	高, 非浸	B ₁	T ₂ N _x M ₀	6	(-)	(-)	生
45	中○佐○	58	(-)	中, 浸	D ₂	T ₃ N _x M ₁	6	(+)	放 治	生

*：前立腺肥大症の為T U R ・ P 施行して潜在癌の発見されたもの。

例(16.0%)であり, 経過後検査未施行は3例であった. 生検は7例に実施し, 著効5例(71.4%), 有効1例(14.3%), やや有効1例(14.3%)であった. 自覚症状のうち排尿困難では, 著効21例(75.0%),

有効3例(10.7%), やや有効1例(3.6%), 無効3例(10.7%)であった. 夜間頻尿は著効15例(53.6%), 有効9例(32.1%), やや有効1例(3.6%), 無効3例(10.7%)であり, 残尿に対する効果は著効15例

Table 2. 転移 (一) 症例の総合効果判定結果

No.	氏名	原発巣		尿道造影	生検	自覚症状			合計点	評価 点数	判定
		大きさ	硬さ			排尿困難	夜間頻尿	残尿			
1	渡○武○	著効	著効	有 効	/	著 効	有 効	有効	72/80	90	著効
3	鈴○力○	有効	有効	有 効	/	著 効	有 効	有効	54/80	68	有効
4	猪○猪○	有効	有効	有 効	/	無 効	無 効	無効	38/80	48	やや有効
6	市○資○	有効	有効	やや有効	/	やや有効	やや有効	有効	42/80	53	有効
7	吉○由○	/	/	/	/	/	/	/	/	/	評価不能
8	神○恒○	有効	有効	やや有効	/	有 効	有 効	有効	47/80	59	有効
9	吉○金○	有効	有効	有 効	/	無 効	無 効	無効	38/80	48	やや有効
10	蒲○廣○	著効	著効	著 効	/	著 効	有 効	有効	76/80	95	著効
13	香○茂○	有効	著効	有 効	/	有 効	有 効	有効	59/80	74	有効
15	佐○芳○	やや有効	やや有効	やや有効	/	無 効	無 効	無効	19/80	24	やや有効
17	大○晃○	/	/	/	/	/	/	/	/	/	評価不能
18	高○藤○	著効	有効	/	/	著 効	有 効	有効	57/70	81	著効
19	岡○正○	著効	著効	有 効	/	著 効	著 効	著効	76/80	95	著効
21	山○春○	著効	やや有効	著 効	やや有効	著 効	有 効	著効	67/100	67	有効
22	関 佐○	著効	著効	著 効	/	著 効	著 効	著効	80/80	100	著効
24	兼○芳○	著効	著効	著 効	/	著 効	著 効	著効	80/80	100	著効
25	岸 権○	著効	著効	/	/	著 効	著 効	著効	70/70	100	著効
27	工○一○	著効	著効	著 効	著効	著 効	著 効	著効	100/100	100	著効
30	又○美○	著効	著効	著 効	著効	著 効	有 効	有効	96/100	96	著効
32	中○新○	有効	有効	/	/	著 効	著 効	有効	50/70	71	有効
33	鈴○重○	著効	著効	やや有効	著効	著 効	著 効	著効	93/100	93	著効
34	小○七○	著効	著効	著 効	著効	著 効	著 効	著効	100/100	100	著効
35	今○利○	/	/	/	/	/	/	/	/	/	評価不能
36	石○詳○	有効	有効	著 効	/	有 効	有 効	有効	54/80	68	有効
37	渡○栄○	著効	著効	著 効	/	著 効	著 効	著効	80/80	100	著効
38	星○宏○	著効	著効	著 効	有効	著 効	著 効	著効	86/100	86	著効
39	関○与○	著効	著効	著 効	/	著 効	著 効	著効	80/80	100	著効
40	五○一○	著効	著効	著 効	/	著 効	著 効	著効	80/80	100	著効
41	尾○ 直	著効	著効	著 効	/	著 効	著 効	著効	80/80	100	著効
43	三○幸○	著効	著効	著 効	著効	著 効	著 効	著効	100/100	100	著効
44	佐○龜○	著効	著効	著 効	/	著 効	著 効	著効	80/80	100	著効

(53.6%), 有効10例 (35.7%), 無効3例 (10.7%) であった。これらを総合した評価点数は100点から24点に分布し, 判定は80点以上の著効18例 (64.3%), 79~50点の有効7例 (25.0%), 49~24点のやや有効3例 (10.7%) であり, 23点以下の無効はなかった。

転移ありの群では14例全例が評価判定可能でありその詳細を Table 3 に示した。

転移巣のうち肺転移が2例に認められたが, いずれも消失し著効と判定した。この経過については別途報告する²⁾。リンパ節転移は2例に認められ, いずれも無効であった。骨転移は13例に認められ, やや有効3例 (23.1%), 無効10例 (76.9%) であった。原発巣の大きさは著効5例 (35.7%), 有効3例 (21.4%), やや有効1例 (7.1%), 無効5例 (35.7%) であった。硬さは著効4例 (28.6%), 有効2例 (14.3%), やや有効2例 (14.3%), 無効6例 (42.9%) であった。

腎盂造影は11例で判定し, 著効7例 (63.6%), やや有効1例 (9.1%), 無効3例 (27.3%) であり, 尿道造影は11例で判定し著効3例 (27.3%), 有効3例 (27.3%), やや有効2例 (18.2%), 無効3例 (27.3%) であった。前立腺性酸性フォスファターゼ値では著効7例 (50.0%), やや有効2例 (14.3%), 無効5例 (35.7%) であり, アルカリフォスファターゼ値は著効8例 (57.1%), 有効1例 (7.1%), やや有効2例 (14.3%), 無効3例 (21.4%) であった。血液検査は13例で判定し, 血液所見は著効5例 (38.5%), 有効1例 (7.7%), やや有効2例 (15.4%), 無効5例 (38.5%) であり, 赤沈は著効2例 (15.4%), 有効3例 (23.1%), やや有効3例 (23.1%), 無効5例 (38.5%) であった。自覚症状のうち腰下疼痛は著効2例 (14.3%), 有効4例 (28.6%), やや有効1例 (7.1%), 無効7例 (50.0%) であり, 排尿困難は著

Table 3. 転移 (+) 症例の総合効果判定結果

No.	氏名	転移	リンパ管癌	移行癌	巢	大さ	硬さ	原	発	巢	腎	造影	尿管造影	AC P A L P	フオスファターゼ	血液検査	沈澱	尿下流痛	自覚症状	全身症状	合計点	評価 点数	判定
2	山○宗○	/	/	やや有効	有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	43/75	57	有効
5	野○力○	/	/	やや有効	有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	34/75	45	やや有効
11	沼○竹○	/	/	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	5/75	7	無効
12	八○七○	/	/	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	3/70	4	無効
14	吉○此○	/	無効	やや有効	無効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	やや有効	11/85	13	無効
16	太○平○	/	/	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	60/85	71	有効
20	嶋○吟○	著効	著効	有効	有効	有効	有効	有効	有効	有効	有効	有効	有効	有効	有効	有効	有効	有効	有効	有効	55/90	61	有効
23	大○清○	/	/	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	0/65	0	無効
26	竹○忠○	/	/	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	38/65	58	有効
28	菊○光○	/	/	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	6/70	9	無効
29	市○武○	/	/	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	52/85	61	有効
31	落○茂○	/	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	53/75	71	有効
42	松○松○	/	/	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	68/75	91	著効
45	中○佐○	/	/	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	無効	53/75	71	有効

効4例(28.6%), 有効5例(35.7%), やや有効1例(7.1%), 無効4例(28.6%)であった.

全身症状は著効2例(14.3%)、有効4例(28.6%)、やや有効3例(21.4%)、無効5例(35.7%)であった。これらを総合した評価点数は91点から0点に分布し判定は80点以上の著効1例(7.1%)、79~49点の有効7例(50.0%)、48~20点のやや有効1例(7.1%)、19点以下の無効5例(35.7%)であった。

Stage 別の総合効果判定成績では A の 11 例中効果判定の行なわれた 10 例は全例著効, B の 10 例中効果判定し得た 9 例のうち著効 6 例, 有効 2 例, やや有効 1 例, C の 10 例中効果判定し得た 9 例のうち著効 2 例, 有効 5 例, やや有効 2 例であった。D は 14 例で前述の転移ありの群の成績である。42 例全体についてみると著効 19 例 (45.2%), 有効 14 例 (33.3%), やや有効 4 例 (9.5%), 無効 5 例 (11.9%) であり, 著効, 有効を合わせたものを有用と判定した場合, stage A, B, C, D のそれぞれについてみると 100.0%, 88.9%, 77.8%, 57.1% であり, 全体では 78.6% であった (Table 4)。

血中ホルモンの推移を検討した成績では LH (正常値: 2~32mIU/ml) は投与前 19.4 ± 11.6 (M \pm SD 以下同, n=14), 1 カ月目 11.7 ± 7.7 (n=15), 3 カ月目 21.9 ± 18.8 (n=13), 6 カ月目 26.1 ± 24.8 (n=13), 9 カ月目 12.4 ± 6.5 (n=6), 12 カ月目 17.8 ± 14.9 (n=7) であった (Fig. 1). FSH (正常値: 4~42mIU/ml) は投与前 15.4 ± 12.9 (n=13), 1 カ月目 13.2 ± 11.3 (n=14), 3 カ月目 20.1 ± 15.7 (n=14), 6 カ月目 31.8 ± 26.1 (n=12), 9 カ月目 21.7 ± 15.4 (n=6), 12 カ月目 20.6 ± 17.8 (n=6) であった (Fig. 1). LH, FSH はともに 1 カ月目に低下を示し 3 カ月目から漸増の傾向を示し, 9 カ月目から再び減少をきたしたが正常範囲内の変動であった。

血中テストステロン(男子正常値:4.17~12.00 ng/

Table 4. 総合効果判定成績

判定成績 Stage	著 効	有 効	やや有効	無 効	評価不能	合 計
A	1 2	3 7				3 8
B	1 2	5 1	1 1			6 4
C	1 2	2	5	2	1	10 0
D	1 2					0 14
計	19	14	4	5	3	45

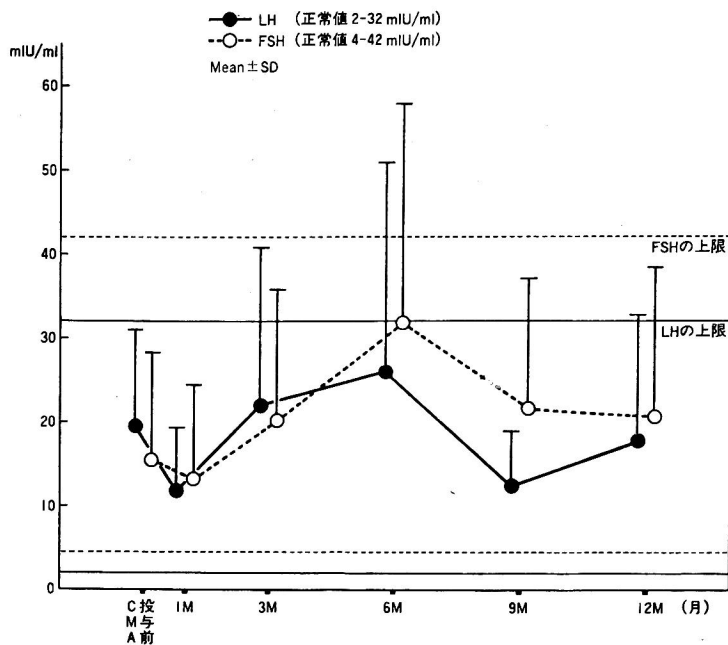


Fig. 1. LH, FSH の変動

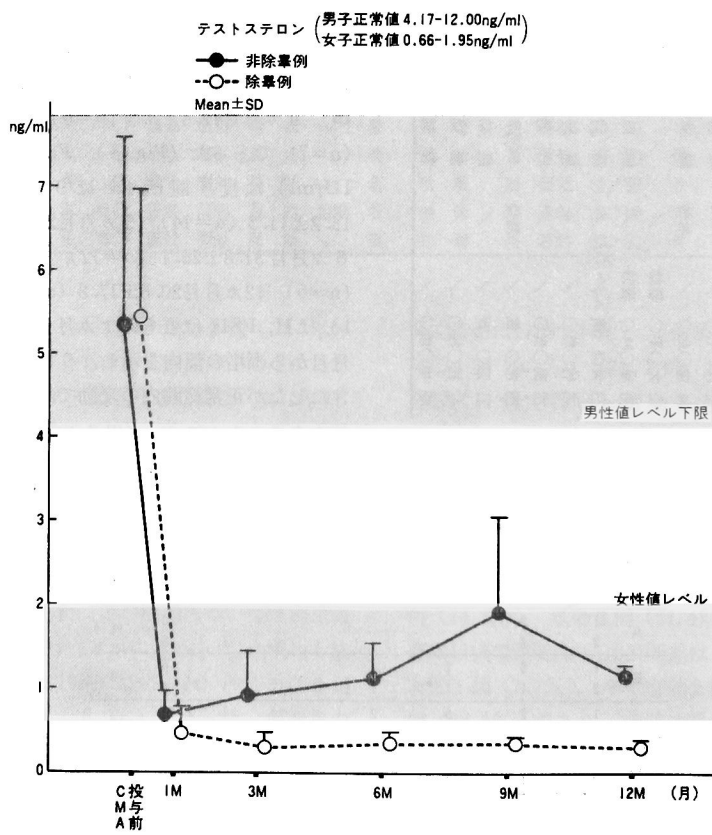


Fig. 2. 血中テストステロン値の変動

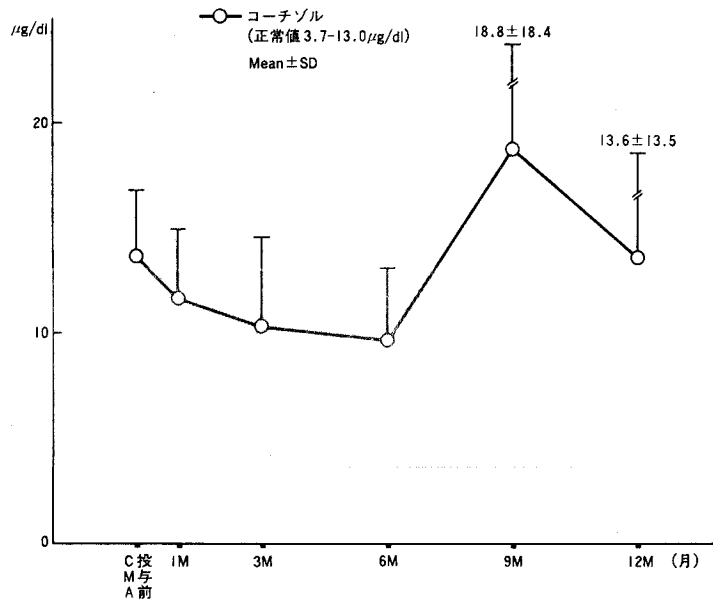


Fig. 3. 血中コーチゾルの変動

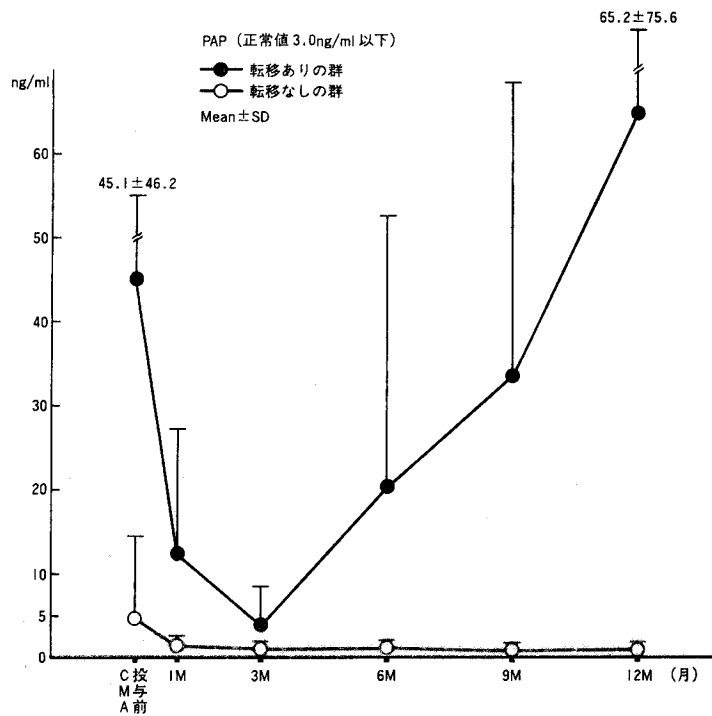


Fig. 4. PAP の変動

ml) は除凖例と非除凖例に分けて検討した。除凖例では投与前 5.44 ± 1.52 ($n=9$), 1カ月目 0.47 ± 0.31 ($n=6$), 3カ月目 0.30 ± 0.18 ($n=8$), 6カ月目 0.34

± 0.15 ($n=7$), 9カ月目 0.35 ± 0.07 ($n=2$), 12カ月目 0.30 ± 0.08 ($n=4$) で投与1カ月後には女性値以下に低下し, 以後維持された。非除凖例では投与前 5.34

±2.24 (n=7), 1カ月目0.69±0.27 (n=8), 3カ月目0.93±0.52 (n=7), 6カ月目1.13±0.42 (n=6), 9カ月目1.93±1.13 (n=4), 12カ月目1.17±0.12 (n=3)で投与1カ月後には女性値レベルに低下し, 維持された (Fig. 2).

血中コーチゾル (正常値: 3.7~13.0 µg/dl) は投与前13.7±3.1 (n=10), 1カ月目11.6±3.3 (n=7), 3カ月目10.3±4.3 (n=11), 6カ月目9.7±3.4 (n=11), 9カ月目18.8±18.4 (n=6), 12カ月目13.6±13.5 (n=7)では正常範囲内での変動であったが9カ月以後高値を示す例が散見された (Fig. 3).

PAP (RIA 2抗体法, 正常値: 3.0 ng/ml 以下) は転移なしの群と転移ありの群について検討した. 転移なしの群では投与前4.7±9.3 (n=27), 1カ月目1.5±1.3 (n=15), 3カ月目1.1±0.6 (n=19), 6カ月目1.2±0.6 (n=19), 9カ月目0.9±0.4 (n=9), 12カ月目0.9±0.5 (n=9)で1カ月目より正常値に復し, 12カ月目でも同様であった. 転移ありの群では投与前45.2±46.2 (n=14), 1カ月目12.2±15.1 (n=10), 3カ月目3.9±4.6 (n=7), 6カ月目20.4±32.2 (n=10), 9カ月目33.6±35.1 (n=4), 12カ月目65.2±75.6 (n=4)で, 3カ月後には正常値近くまで低下したが, 9, 12カ月後では数例が高値を示したため全体としても高値となっている (Fig. 4).

副作用の検討ではトリグリセライドの上昇, 肝機能障害, インボテンツの各1例が認められたがいずれも軽微なものであった. また ECG 上の変化が投与後にみられたものは1例もなかった.

考 察

前立腺癌では発見時既に80~90%に転移がある⁴⁾といわれ, このような stage D と stage C を含めて根治的前立腺摘除術の対象となることは少ない. このため, 保存的治療は前立腺癌治療上重要な地位を占めている. 保存的治療のなかではホルモン療法の意義は大きくエストロゲン剤および除癌術は既に歴史的積み重ねを有しており, 一定の評価を得ている. しかし, その効果に限界のあることも事実である. 米国においてエストロゲン剤による心血管系の合併症が指摘され⁵⁾, 前立腺癌の治療に大きな影響を与えたが, 本邦においては当初問題にされない傾向であった. しかし本邦でもエストロゲン剤投与中の心不全, 脳卒中による死亡が9.0%⁶⁾, 11.0%⁷⁾にみられたとの報告もなされており, この値は無視し得ないものとする. 食生活を中心に生活環境が急速に西欧化しているため, 今後米国の事情に近づく可能性は高いとみなければなら

ないであろう.

一方, 1970年頃より志田らによって行なわれた前立腺におけるアンドロゲンの分子生物学的見地の研究から, 前立腺肥大症ならびに前立腺癌に対するアンチアンドロゲン剤の効果が検討されるにいたった. 数種類のアンチアンドロゲン剤のうち, 酢酸クロルマジノン (CMA) が制癌効果および副作用の面から臨床的に優れていることが判明した^{8,9,10)}.

CMA の作用機序¹¹⁾は血中テストステロンの前立腺内への選択的取り込みの阻害, 前立腺サイトゾールレセプターと 5α-DHT の複合体の形成阻害, 間脳-下垂体系を介した間接的抗前立腺作用 (大量投与時) と考えられているが作用の主体は前立腺細胞への直接作用であり, これはエストロゲン剤における間接的效果とは明らかに異なるものである. したがって, このように作用機序の異なるアンチアンドロゲン剤とエストロゲン剤の併用による治療法の検討も報告されている⁴⁾.

前立腺癌に対しては CMA 1日 100 mg 投与が一般的であり志田ら⁹⁾による CMA を初期治療剤とする段階的強化療法の成績では非除癌例での総合効果は stage 別にみると A 100.0%, B 88.9%, C 79.6%, D 33.3%であり, stage A, B, C では除癌を行なわなくとも十分な制癌効果が得られ, また, 分化度の高い癌ほど良好な効果をみたという. この他にも CMA の有効率は70.0%¹²⁾, 72.4%¹³⁾, 82.5%¹⁴⁾, 86.9%¹⁵⁾, 100.0%¹⁶⁾などの報告があり, 問題となるような副作用もほとんど報告されていない. また北島ら¹⁵⁾はエストロゲン剤投与群と CMA 投与群の臨床効果を比較し, stage 別5年生存率に差がなく, stage C, D 群での再燃率にも差がなく, また, CMA 投与群では除癌術の有無による差もなかったと報告している. しかし CMA はエストロゲン剤と比べ制癌効果がやや劣るため stage D では除癌術を併用した方がよいとの意見⁷⁾もあり CMA の臨床効果についてはなお未解決の問題も多い. CMA を投与し, 再燃の徴候が現われた場合にエストロゲン剤に切りかえる段階的強化療法^{6,11)}やエストロゲン剤短期大量療法後の維持療法¹⁶⁾など CMA の特性を引き出す投与法が種々考案されており, これらの効果についても今後十分な検討を要するものと考えられ, これにより実地臨床においての前立腺癌の治療成績の向上が期待されよう.

自験例では stage A₁ を3例含む45例を対象とし, このうち評価可能な42例について投与後6カ月目の効果を判定した. 著効および有効を合わせた有効率は78.6% (33例)であり, 各 stage 別の有効率ではA

100.0%, B88.9%, C77.8%, D57.1%であった。全体の有効率は従来の成績とはほぼ等しいものであり、また stage 別の有効率では、stage A, B, C についても従来の成績と差がないと考えられるが、stage D においては他の報告よりも良い成績であった。stage D14症例の詳細を検討してみると著効1例(7.1%), 有効7例(50.0%), やや有効1例(7.1%), 無効5例(35.7%)であり著効の割合は他の stage より低かった。また、投与6カ月目の判定であるためか他の stage では無効例がなかった。しかし、stage D の無効例にはホルモン不応例が含まれていることが考えられ、他の stage の症例でも長期の経過でホルモン不応となるものが出現してこの治療成績は低下することも考えられる。

また症例 No. 11, 26, 29 の stage D 3例においては CMA 投与にエストロゲン剤を併用したが、エストロゲン剤併用による相乗効果はみられなかった。

LH, FSH の検討では正常範囲内の変動であった。テストステロンは非除腺例では投与1カ月目以後女性値レベルで維持され、除腺例では女性値レベルを下回る範囲に維持され、よくコントロールされていた。コーチゾルはほぼ正常範囲内の変動であったが、9カ月目以後に原因は不明であるが、高値を示す例も散見された。PAP は転移なしの群では良くコントロールされていたが、転移ありの群では3カ月目にほぼ正常値に近くなるもののそれ以後は数例が高値を示したため、全体としては高くなっている。PAP 値の6カ月目の効果判定では、著効50.0%, やや有効14.3%, 無効35.7%であった。このように、著効を示す stage D 例もあり、同じ stage であっても反応性が症例ごとに異なることがうかがえた。PAP のこのような変動は、志田ら⁹⁾の述べる如く CMA 療法の真の適応は未治療の stage A, B, C 症例であろうという観察を裏付けるものであるが、stage D であっても、CMA により、よくコントロールされている例も多く、CMA の特徴を生かす投与法の検討も含め、今後 stage D 症例に対する CMA 療法の一層の検討が望まれる。

結 語

1. 未治療前立腺癌45例に CMA 100 mg/日を投与し(平均12.6カ月)、そのうち42例について臨床効果の検討を行なった。

2. 総合効果判定では著効19例(45.2%), 有効14例(33.3%), やや有効4例(9.5%), 無効5例(11.9%)であり著効、有効を合わせた33例(78.6%)を有用と判定した。

3. Stage 別有効率は A 100.0%, B 88.9%, C 77.8%, D 57.1%であり、stage D における有効率が高かったのは、効果判定時期が投与開始6カ月後と比較的早かったためと思われた。

4. 副作用としてトリグリセライドの上昇、肝機能障害、インポテンツが各1例ずつに認められたがいずれも軽微なものであった。

5. 除腺術および非除腺術群の間で、テストステロン値は女性値レベルもしくはそれ以下に低下し、臨床的に有意な差は認めなかったが、除腺術の臨床的意義は、なお否定されるものではない。

6. CMA は前立腺癌の内分泌療法剤として十分有用であると考えられるが stage D に対する効果は必ずしも満足すべきものではなかった。なお、エストロゲン剤との順次連用、あるいは同時併用などの投与方法の治療効果については今後の課題である

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会・日本病理学会：泌尿器科・病理 前立腺癌取扱い規約。金原出版、東京・大阪・京都、1985
- 2) 志田圭三・松本恵一・島崎 淳・西村隆一・竹内弘幸・瀬戸輝一：前立腺癌における抗癌剤の臨床効果判定基準の提唱。西日泌尿 40: 869~877, 1978
- 3) 福岡 洋・五島明彦・北村 創：前立腺癌肺転移に対する酢酸クロルマジノンの効果について。共済医報 投稿中
- 4) Geller J and Albert JD: Comparison of various hormonal therapies for prostatic carcinoma. Seminars in Oncology 10 (suppl 4): 34~41, 1983
- 5) The Veterans Administration Co-operative Urological Research Group: Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. Surg Gynecol Obstet 124: 1011~1017, 1967
- 6) 志田圭三・辻 一郎・島崎 淳・新島端夫・岸本孝・高井修道・吉田 修・大森弘之・近藤 厚：前立腺癌に対する酢酸クロルマジノンの臨床効果。泌尿紀要 26: 1553~1574, 1980
- 7) 島崎 淳・伊藤晴夫・脇坂正美・丸岡正幸・宮内大成・野積邦義・内藤 仁・松村 勉・小玉孝臣：前立腺癌とホルモン療法。臨床科学 17: 877~885, 1981
- 8) 伊藤善一・山中英寿・黒沢 功・北浦宏一・志田圭三・高橋博朋・加藤宣雄・浦野悦郎：前立腺癌

- における酢酸クロルマジノンの治験. ホと臨床 25: 43~47, 1977
- 9) 志田圭三: アンチアンドロゲン剤の抗前立腺作用機序解明ならびに前立腺癌に対する臨床効果の検討. 前立腺癌班研究報告(第2報)(昭和53年度). P 15~27, 1979
- 10) 松岡政紀・黛 卓爾・志田圭三: 前立腺癌に対する酢酸クロルマジノンの制癌効果に関する研究. 日泌尿会誌 71: 1010~1023, 1980
- 11) 志田圭三: アンチアンドロゲンに関する基礎的, 臨床的研究—前立腺腫瘍(肥大と癌)のアンドロゲン依存性とアンチアンドロゲン剤の応用—. ホと臨床 28: 899~928, 1980
- 12) 櫻木 勉・中野信吾・斎藤 泰・近藤 厚: 前立腺癌に対する酢酸クロルマジノンの使用経験. 泌尿紀要 26: 1039~1042, 1980
- 13) 木内弘道・曾根淳史・古川洋二・田中啓幹・奥坊 剛士: 前立腺癌治療における維持療法の検討—Chlormadinone acetate の使用経験—. 西日泌尿 47: 1869~1875, 1985
- 14) 大橋輝久・森岡政明・武田克治・赤枝輝明・松村陽右・藤田幸利・大森弘之・高田元敬: 前立腺癌の臨床的研究—前立腺癌に対する酢酸クロルマジノン療法—. 西日泌尿 42: 309~316, 1980
- 15) 北島直登・穂坂正彦・藤井 浩・西村隆一: 前立腺癌の内分泌療法における黄体ホルモン(Chlormadinone acetate)の意義. ホと臨床 33: 313~319, 1985
- 16) 上田公介・井上和彦・大田黒和生・殿村吉正・安藤 裕・岡村武彦・増井靖彦・寺尾暎治・山崎 巖: 前立腺癌に対する酢酸クロルマジノン(CMA)の長期投与例における臨床的検討. ホと臨床 34: 65~69, 1986

(1986年8月11日迅速掲載受付)